

Médicaments et prise de poids : lesquels peuvent être réellement incriminés ?

RÉSUMÉ : De nombreux médicaments peuvent favoriser une prise de poids. Ils sont rarement responsables d'une obésité, mais jouent un rôle favorisant sur un terrain prédisposé. Les plus fréquemment en cause en pratique courante sont les corticoïdes, les neuroleptiques et antidépresseurs, certains antidiabétiques oraux et l'insuline, ainsi que certains antihypertenseurs.

Des idées fausses circulent également, notamment sur la responsabilité des traitements hormonaux, qui sont loin d'entraîner obligatoirement un gain pondéral.

Les mécanismes expliquant la prise de poids sont variés, et celle-ci n'est pas systématique.



→ **S. CHABROUX**

Service d'Endocrinologie,
Diabète et Nutrition,
Centre Hospitalier Lyon-Sud,
Hospices Civils,
LYON.

L'obésité correspond à un excès de masse grasse de l'organisme. De nombreux médicaments favorisent la prise de poids : corticoïdes, insuline, antidépresseurs tricycliques, lithium, phénothiazine, antagonistes de la sérotonine, neuroleptiques, etc. Ils sont rarement responsables d'une obésité, mais jouent un rôle adjuvant sur un terrain prédisposé.

Corticoïdes

Leurs effets s'expliquent par l'activité métabolique du cortisol avec, entre autres, une modification de la répartition des graisses (à prédominance facio-tronculaire). Ces hormones ont un potentiel orexigène bien connu. La prise de poids est également favorisée par une rétention hydrosodée pour les dérivés présentant une action minéralocorticoïde (risque faible en cas d'équivalent prednisone ≤ 10 mg/j).

Avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens, une prise de poids peut éga-

lement être observée, liée à une rétention hydrosodée par inhibition des prostaglandines rénales.

Insuline

Le schéma d'insulinothérapie et l'utilisation ou non d'antidiabétiques oraux chez les patients diabétiques de type 2 entraîne une prise pondérale variable ; l'utilisation d'un schéma associant une injection de NPH le soir avec des sulfamides hypoglycémiant (schéma *bedtime*) entraîne une moindre prise de poids qu'un schéma avec deux injections d'insuline par jour (NPH et insuline prémélangée), à contrôle glycémique équivalent.

Tous les patients ne prennent pas le même poids après instauration d'un traitement par insuline ; la prise de poids est plus marquée chez ceux dont le contrôle glycémique était le plus mauvais et/ou ceux qui avaient perdu le plus de poids, suggérant un phénomène de rattrapage pondéral, favorisé par l'arrêt de la glycosurie, entre

autres. La prise de poids sous insuline est également expliquée par l'existence d'une rétention hydrosodée.

Une insulinothérapie intensive (schéma comportant 4 injections ou plus) entraîne un risque accru de prise pondérale par rapport à une insulinothérapie par 2 injections quotidiennes, comme cela a été montré chez les patients diabétiques de type 1 [1]. Cette prise de poids est cependant modeste : chez ces patients, elle est de 2,6 kg sur 7 ans selon la *Stockholm Study* (prise de 4,4 kg en moyenne en cas de traitement intensif contre une prise de 1,8 kg en cas de traitement par deux injections) [2]. Néanmoins, l'utilisation d'insuline détémir (Levemir), analogue de l'insuline à action retardée, permet de diminuer cette prise de poids. Cela serait lié à une moindre lipogenèse associée à une diminution du nombre d'épisodes d'hypoglycémies, limitant donc le nombre de collations [3].

Antidiabétiques oraux

Les sulfamides hypoglycémisants sont la classe la plus ancienne des antidiabétiques oraux, connus pour pouvoir favoriser une prise de poids, notamment pour le glyburide. Cette prise de poids varie d'une molécule à l'autre, d'une étude à l'autre. Elle était de 1,7 kg avec le glibenclamide, de 2,6 kg avec le chlorpropamide et de 4 kg avec l'insuline dans l'étude de l'UKPDS [4].

Les glinides sont des sulfonyles dont le radical sulfamidé a été supprimé. Ces médicaments entraînent une moindre prise de poids que les sulfamides hypoglycémisants, à contrôle glycémique équivalent. Néanmoins, une méta-analyse *Cochrane* note une prise de poids pouvant aller jusqu'à 3 kg de différence en 3 mois chez des patients sous glinides par rapport à un traitement par placebo ou metformine [5].

Les glitazones sont des médicaments de l'insulinorésistance. Ce sont des agonistes des récepteurs nucléaires PPAR γ stimulant la différenciation adipocytaire. Ils sont associés à une prise de poids pouvant atteindre 3 à 4 kg à 6-12 mois selon différentes études [6]. Celle-ci serait liée à une multiplication et à une hyperplasie adipocytaires ainsi qu'à une rétention hydrique imparfaitement comprise. L'augmentation de la masse grasse se fait préférentiellement au niveau de la graisse sous-cutanée, sans retentissement métabolique. La rétention hydrosodée serait majorée en cas d'association avec de l'insuline.

Au contraire de ces différentes classes, les biguanides et les inhibiteurs des alpha-glucosidases ne sont pas responsables de gain pondéral.

Médicaments "psychiatriques"

Une prise de poids est fréquemment observée au cours du traitement de maladies psychiatriques ; elle est souvent associée à un effet orexigène ou à des compulsions alimentaires.

1. Antipsychotiques

Surpoids et obésité sont plus fréquents chez les patients schizophrènes que dans la population générale et sont favorisés par les traitements antipsychotiques [7]. Différentes études ont montré une prise de poids associée à l'instauration du traitement, variable d'une molécule à l'autre. Cet effet est plus particulièrement marqué pour la clozapine (prise de 4,4 kg en 10 semaines de traitement) et l'olanzapine (4,15 kg), mais concerne les antipsychotiques de première comme de seconde génération. Cette prise de poids pourrait être liée à l'effet antagoniste de ces molécules sur les récepteurs histaminergiques (H1) et sérotoninergiques (5HT), conduisant à une

majoration de l'appétit. Une autre hypothèse est celle d'une élévation de la ghréline ou du cortisol.

2. Antidépresseurs tricycliques

Ces médicaments ont un effet orexigène et stimulent également la soif, pouvant aboutir à une consommation excessive de boissons sucrées. Ils semblent également entraîner une diminution du métabolisme de base, l'ensemble favorisant une prise de poids.

3. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

Certains d'entre eux peuvent entraîner une perte de poids durant les pre-

POINTS FORTS

De nombreux médicaments peuvent entraîner une prise de poids.

Les plus souvent en cause sont les corticoïdes, les neuroleptiques et les antidépresseurs, les médicaments du diabète, certains antimigraineux et les antihypertenseurs.

Ces médicaments favorisent une prise de poids sur un terrain prédisposé, mais sont rarement responsables à eux seuls d'une obésité.

La prise de poids n'est pas systématique avec ces traitements.

Connaître les médicaments à risque permettra de mettre en garde les patients et de leur prodiguer des conseils hygiéno-diététiques adaptés.

REVUES GÉNÉRALES

mières semaines de traitement, mais une prise de poids à long terme peut également être observée.

4. Inhibiteurs de la monoamine-oxydase

Ces médicaments ont également un effet orexigène aboutissant à une prise de poids.

5. Lithium

Ce traitement peut entraîner une prise de poids d'une dizaine de kilogrammes sur 10 ans, liée à un effet orexigène, une stimulation de la soif, ainsi qu'à une hypothyroïdie et une diminution du métabolisme de base par effet GABAergique. Il semble également exister une augmentation de la sécrétion de glucocorticoïdes, qui ont un effet propre sur la prise pondérale.

Méthadone

La méthadone est un opiacé de synthèse. Sa responsabilité dans une prise de poids est connue depuis de nombreuses années.

Estroprogestatifs

L'idée d'une responsabilité de ces traitements dans une prise de poids est largement répandue, que ce soit parmi les patientes ou leurs médecins. En France, la contraception orale est majoritairement de type estroprogestative, avec diminution progressive des doses éthynylestradiol et apparition de nouveaux progestatifs possédant un effet androgénique moins marqué. Une contraception de type microprogestative peut également être utilisée, plus rarement macroprogestative.

Gupta *et al.* ont repris en 2000 différentes études sur l'impact de ces traitements sur la prise de poids, sans montrer de modification pondérale

significative chez les patientes traitées par estroprogestatifs faiblement dosés en comparaison avec placebo, et cela que l'administration soit continue ou discontinuée [8]. On note que la voie d'administration (orale, percutanée, anneau vaginal) n'entraîne pas de modification significative des variations pondérales.

Concernant les progestatifs utilisés seuls, on ne note pas d'augmentation significative du poids sous microprogestatifs seuls. Par contre, l'utilisation de macroprogestatifs, comme l'acétate de médroxyprogestérone, induit une prise de poids de 3 à 4 kg [9].

Concernant l'utilisation des estroprogestatifs dans le cadre d'un traitement substitutif de la ménopause, une méta-analyse de Norman *et al.* n'a pas mis en évidence de modification pondérale significative [10].

Antirétroviraux

On observe chez ces patients une modification de la répartition graisseuse avec accumulation au niveau du tronc et de l'abdomen. Cela s'accompagne d'une augmentation du risque métabolique. Il semble exister une lipogenèse localisée, aboutissant à l'apparition de lipodystrophies, dont la physiopathologie reste imparfaitement comprise. Elles sont plus fréquentes lors de traitements utilisant des antiprotéases.

Anti-épileptiques

La prise de poids est un effet secondaire classiquement observé avec les traitements anti-épileptiques, qu'ils soient anciens ou plus récents.

1. Gabapentine et prégabaline

Ce sont des anti-épileptiques récents utilisés dans les douleurs neuropathi-

ques. Elles entraînent toutes les deux une prise de poids, comme montré par différentes études. La prise de poids semble être dose-dépendante et serait liée à un effet GABAergique.

2. L'acide valproïque

Plus ancien, il entraîne une prise de poids chez 4 à 71 % des patients traités, selon les études. Le mécanisme repose sur une diminution du métabolisme de base et un effet orexigène (effet GABAergique), secondaire à une diminution de la glycémie avec cette molécule. L'augmentation du poids semble également liée à un taux élevé de leptine avec ce traitement.

3. La carbamazépine

Elle semble également associée à une prise de poids, par effet orexigène et stimulation de la soif. Cet effet n'est pas retrouvé par tous les auteurs et reste controversé par certains. Un mécanisme proposé est la rétention hydrique par stimulation de l'hormone antidiurétique (ADH).

4. Le vigabatrin

Il possède aussi un effet orexigène par mécanisme GABAergique.

Chimiothérapies

Dans le traitement du cancer du sein, différents inhibiteurs de l'aromatase peuvent être utilisés, tels que l'anastrozole (Arimidex), le létrozole (Femara). Ces molécules peuvent être associées par exemple au tamoxifène. L'étude ATAC a montré une prise de poids significative avec l'anastrozole et le tamoxifène, cet effet étant plus marqué avec ce dernier [11].

L'acétate de mégestrol est un progestatif de synthèse utilisé dans le traitement de certains cancers du

sein ou de l'endomètre. S'il n'y a pas de modifications pondérales observées lors de l'utilisation de faibles doses sur des périodes courtes, une prise de poids est notée en cas de traitement prolongé.

Antimigraineux : pizitifène

Il s'agit d'une molécule antisérotoninergique et antihistaminique entraînant une majoration de l'appétit.

Antihypertenseurs

Le surpoids est souvent associé à l'hypertension artérielle, la majorant. L'effet des médicaments antihypertenseurs sur le poids est donc important à connaître. Une étude de Zhang *et al.* a montré une prise de poids significative chez des patients hypertendus traités par nitrendipine et aténolol [12]. Cela a également été montré dans l'étude UKPDS, avec la prise de 3,4 kg chez les patients traités par aténolol contre 1,6 kg chez les patients sous captopril (patients diabétiques de type 2) [13].

1. Bêtabloquants

Le propranolol entraîne une diminution du métabolisme de base par dépression du système sympathique, favorisant une prise de poids. Une méta-analyse a montré une prise de poids de 1,2 kg chez des patients sous bêtabloquants par rapport au placebo, au début du traitement []. La prise de poids pourrait également être favorisée par une diminution de l'activité lipolytique de l'adrénaline et de la noradrénaline par ces médicaments.

2. Inhibiteurs calciques

Ils entraînent des œdèmes par vasodilatation périphérique.

3. Antihypertenseurs centraux

On note une prise de poids par rétention hydrosodée avec l'alphaméthyl-dopa et par diminution du métabolisme de base avec la clonidine.

4. Antihypertenseurs vasodilatateurs

La prazosine, alpha-1-bloquant, peut être responsable d'une prise de poids et d'œdèmes par rétention hydrosodée. C'est également le cas de la dihydralazine, du minoxidil, du diazoxide.

Antihistaminiques

1. Diphenhydramine

Cet antihistaminique est utilisé dans les manifestations allergiques et dans la prévention du mal des transports. Il a un effet sédatif s'accompagnant d'une diminution du métabolisme de base, favorisant donc la prise pondérale.

2. Cyproheptadine

Cet antihistaminique antiallergique possède un effet orexigène secondaire à son action centrale antisérotoninergique.

Antigonadrotropes : danazol

Cet androgène de synthèse utilisé principalement dans le traitement de l'œdème angioneurotique héréditaire et de l'endométriose entraîne une prise de poids certaine, constatée chez 85 % des patients traités [15], liée à l'effet androgénique de la molécule.

Amiodarone

Elle est responsable d'une prise de poids par le biais de l'hypothyroïdie induite chez 9 à 10 % des patients traités.

Conclusion

En somme, de très nombreuses molécules peuvent participer à une prise de poids, dans les différents champs de la thérapeutique. Cette liste n'est certainement pas exhaustive, mais a essayé de regrouper les traitements fréquemment utilisés et souvent suspectés de contribuer à une prise pondérale. Néanmoins, la prise de poids n'est pas systématique et des conseils hygiéno-diététiques devront être donnés aux patients concernés par ces traitements, afin de la prévenir.

Bibliographie

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*, 1988; 11: 567-73.
2. REICHARD P, PIHL M. Mortality and treatment side-effects during long-term intensified conventional insulin treatment in the Stockholm Diabetes Intervention Study. *Diabetes*, 1994; 43: 313-7.
3. DE LEEUW I, VAGUE P, SELAM JL *et al.* Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with lower risk of nocturnal hypoglycemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. *Diabetes Obes Metab*, 2005; 7: 73-82.
4. UKPDS intensive group. Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). *Lancet*, 1998; 352: 837-53.
5. BLACK C, DONNELLY P, MCINTYRE L *et al.* Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007; 18: CD004654.
6. BELFORT R, HARRISON SA, BROWN K *et al.* A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*, 2006; 355: 2361-3.
7. CHABROUX S, HAFEN E, PENFORNIS A. Diabetes and second-generation (atypical) antipsychotics. *Ann Endocrinol*, 2009; 70: 202-10.
8. GUPTA S. Weight gain on the combined pill – is it real? *Hum Reprod Update*, 2000; 6: 427-31.
9. BAKRY S, MEHRI ZO, SCALISE TJ *et al.* Depot-medroxyprogesterone acetate: an update. *Arch Gynecol Obstet*, 2008; 278: 1-12.

REVUES GÉNÉRALES

10. NORMAN RJ, FLIGHT IHK, REES MC. Estrogen and progestogen hormone replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women: weight and body fat distribution. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000; 2: CD001018.
11. ATAC's trialist group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet*, 2002; 360: 1520.
12. ZHANG JL, ZHENG X, ZOU DJ *et al*. Effect of metformin on weight gain during antihypertensive treatment with a beta-blocker in Chinese patients. *Am J Hypertens*, 2009; 22: 884-90.
13. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS39. *BMJ*, 1998; 317: 713-20.
14. SHARMA AM, PISCHON T, HARDT S *et al*. Hypothesis: beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. *Hypertension*, 2001; 37: 250-4.
15. BUCKLE R. Studies on the treatment of gynaecomastia with danazol. *J Int Med Res*, 1977; 5 (Suppl 3): 114-23.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.